

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-221444

(43)Date of publication of application : 26.08.1997

(51)Int.Cl.

C07C 49/517
C07C 45/72
// C07M 9:00

(21)Application number : 08-050912

(71)Applicant : NIPPON SODA CO LTD

(22)Date of filing : 14.02.1996

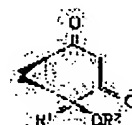
(72)Inventor : SAKAE TAKAHIRO
ADACHI HIROYUKI

(54) STEREOSELECTIVE PRODUCTION OF CIS-SUBSTITUTED BICYCLOHEPTANEDIONE DERIVATIVE

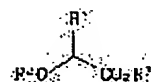
(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To stereoselectively, economically advantageously produce only a cis isomer of a bicycloheptane-2,4-dione derivative useful as an intermediate raw material of a herbicide.

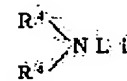
SOLUTION: This derivative of formula I (R1 and R2 are each a 1-6C alkyl) is obtained by reacting an α -alkoxy- α -alkyl acetate of formula II (R3 is a 1-6C alkyl) with lithium amides of formula III (R4 and R5 are each a 1-6C alkyl or trimethylsilyl) and reacting with a trialkylsilyl halide of the formula XSiRaRbRc (Ra-Rc are each a 1-4C alkyl; X is halogen) to obtain ketene silyl acetal of the formula $\text{R1(R2O)C=C(OR3)OSiRaRbRc}$, then reacting with 1-halogeno-2-pentene-4-one of formula IV (Y is a halogen) in the presence of a Lewis acid (e.g. aluminum chloride), and further reacting with a base (e.g. sodium methoxide). The compound of the formula I can be introduced to 3-substituted benzoyl-bicycloheptane-2,4-dione derivative useful as a herbicide.



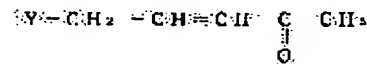
I



II



III



IV

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-221444

(43) 公開日 平成9年(1997) 8月26日

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

F I

C07C 49/517

9049-4H

C07C 49/517

45/72

9049-4H

45/72

// C07M 9:00

審査請求 未請求 請求項の数4 F D (全6頁)

(21) 出願番号 特願平8-50912

(22) 出願日 平成8年(1996) 2月14日

(71) 出願人 000004307

日本曹達株式会社

東京都千代田区大手町2丁目2番1号

(72) 発明者 寒河江 隆浩

神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式
会社小田原研究所内

(72) 発明者 阿達 弘之

神奈川県小田原市高田345 日本曹達株式
会社小田原研究所内

(74) 代理人 弁理士 東海 裕作

(54) 【発明の名称】 シス置換ビスクロヘプタンジオン誘導体の立体選択的製造法

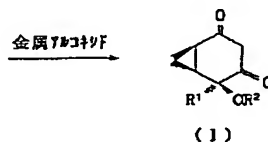
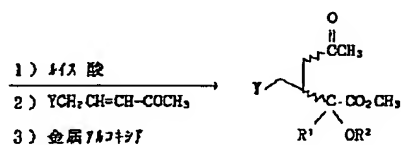
(57) 【要約】

【課題】 ビシクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体

(I) のシス異性体のみを立体選択的、かつ、工業的に有利に製造する技術を提供する。

【解決手段】 α -アルコキシ- α -アルキル酢酸エステル (I I) に、リチウムアミド類を反応させ、ついで、トリアルキルシリルハライドを反応させて、ケテンシリルアセタール (I I I) を得る工程、ケテンシリルアセタール (I I I) に、ルイス酸の存在下、 γ -ハロゲノ- α , β -不飽和ケトンと反応させて環化付加物を得る工程、および、該環化付加物に金属アルコキドを反応させる工程からなることを特徴とする式 (I) で表されるビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体のシス異性体の製造法。

【化1】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 は、それぞれ独立して、直鎖または分枝の C_{1-6} アルキル基を表し、Yはハロゲン原子を表す。)

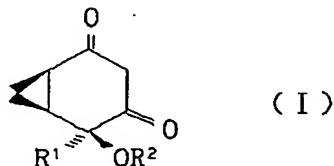
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】以下の(1)、(2)および(3)の工程からなることを特徴とする式(I)で表されるビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体のシス異性体の製造法。

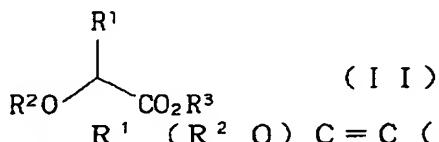
【化1】



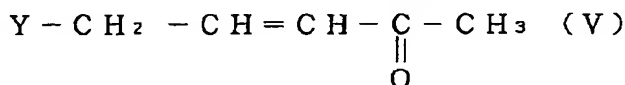
(式中、R¹、R²は、それぞれ独立して、直鎖または分枝のC₁₋₆アルキル基を表す。)

(1) 式(I I)

【化2】



(式中、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵およびR⁶は前記と同じ意味を表す。) で表されるケテンシリルアセタールを単離する工程。



(式中、Yはハロゲン原子を表す。) で表される1-ハロゲノ-2-ペンテン-4-オンを反応させる工程。

(3) (2)の工程の反応物に塩基を作用させて、一般式(I)

【化6】で表されるビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体のシス異性体を得る工程。

【請求項2】工程(1)において使用されるリチウムアミド類が、リチウムジイソプロピルアミドまたはリチウムビス(トリメチルシリル)アミドであることを特徴とする請求項1に記載のビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体のシス異性体の製造法。

【請求項3】工程(2)において使用されるルイス酸が、四塩化チタン、塩化第2鉄、塩化第2スズ、塩化アルミニウムおよび塩化亜鉛からなる群から選ばれる一種であることを特徴とする、請求項1に記載のビスクロヘ

【請求項4】工程(3)において使用される塩基が、アルカリ金属アルコキシドまたはアルカリ土類金属アルコキシドであることを特徴とする請求項1に記載のビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体のシス異性体の製造法。

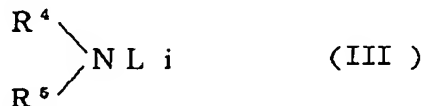
【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、除草剤として有用な式(V I)

(式中、R¹、R²は、前記と同じ意味を表し、R³は直鎖または分枝のC₁₋₆アルキル基を表す。) で表されるα-アルコキシ-α-アルキル酢酸エステルに、式(I I I)

【化3】



(式中、R⁴、R⁵は、それぞれ独立して、直鎖または分枝のC₁₋₆アルキル基またはトリメチルシリル基を表す。) で表されるリチウムアミド類を反応させ、一般式XSiR⁴R⁵R⁶(R⁴、R⁵、R⁶はそれぞれ直鎖または分枝のC₁₋₄アルキルを表し、Xはハロゲン原子を表す。) で表されるトリアルキルシリルハライドを加えて、一般式(I V)

【化4】

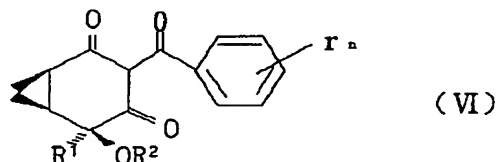


(2) (1)の工程の反応物に、ルイス酸の存在下、式(V)

【化5】

【0002】

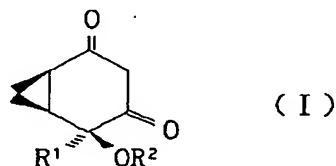
【化7】



【0003】で表される3-ベンゾイル-ビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体の製造中間体である、式(I)

【0004】

【化8】



【0005】で表されるビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体のシス異性体を、立体選択的に製造する技術に関する。

【0006】

【従来の技術】本出願人らにより開示されたWO91/00260号に記載されている3-ベンゾイルビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体は、優れた除草活性を有する化合物である。そして、その明細書中には、ビシ

クロヘプタンジオン環の5位の置換基とビスクロ環との間にはシスおよびトランス異性体が存在し、異性体の種類によって、除草活性や作物選択性に差がある場合があることが開示されている。また、本発明者らは、WO92/00084号において、ビスクロヘプタンジオン環の5位にアルキル基またはアルコキシカルボニル基が置換したビスクロヘプタン-2,4-ジオン誘導体の立体選択的製造法を開示している。さらに、本発明者らは、先の出願（国際出願JP95/02259号）において、ビスクロヘプタンジオン環の5位にメチル基およびアルコキシ基が置換した化合物が、特に優れた除草活性および化合物安定性を与える旨を開示している。しかしながら、このビスクロヘプタンジオン環の5位にアルキル基およびアルコキシ基が置換した化合物を立体選択的に製造する方法については、いまだ知られていない。

【0007】

【発明が解決しようとする課題】本発明は上記のビスクロヘプタン-2,4-ジオン誘導体のシス異性体のみを立体選択的に製造する技術を提供することを目的とする。

【0008】

【課題を解決するための手段】本発明者らは上記課題を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、出発原料として α -アルコキシ- α -アルキル酢酸エステルを用い、リチウムアミド類を作用させることによってシリルエノールエーテルとしたのち、ルイス酸の存在下、 γ -ハロゲノ- α , β -不飽和ケトンをつ加させ、その後、塩基による閉環反応させることによって、目的とするビスクロヘプタン-2,4-ジオン誘導体のシス異性体(I)を効率よく製造することができることを見出し、本発明を完成した。以下、本発明を詳細に説明する。

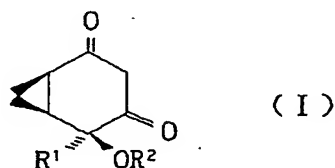
【0009】

【発明の実施の形態】本発明は、以下の(1)、(2)および(3)の工程からなることを特徴とする、式

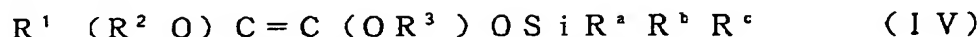
(I)で表されるビスクロヘプタン-2,4-ジオン誘導体の立体選択的製造法である。

【0010】

【化9】



(I)



【0018】(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^a 、 R^b 、 R^c は前記と同じ意味を表す。)で表されるケテンシリルアセタールを単離する工程、および、

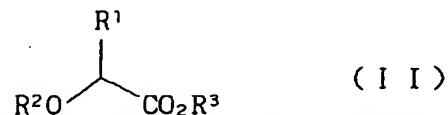
(2)(1)の工程の反応物に、ルイス酸の存在下、式

【0011】(式中、 R^1 、 R^2 は、それぞれ独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル基などの直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキル基を表す。)

【0012】(1)式(II)

【0013】

【化10】



(II)

【0014】(式中、 R^1 、 R^2 は、前記と同じ意味を表し、 R^3 はメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル基などの直鎖若しくは分枝の C_{1-6} アルキル基を表す。)で表される α -アルコキシ- α -アルキル酢酸エステルに、式(III)

【0015】

【化11】



(III)

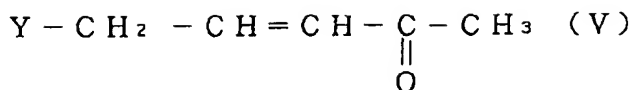
【0016】(式中、 R^4 、 R^5 は、それぞれ独立して、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル基などの直鎖または分岐の C_{1-6} アルキル基またはトリメチルシリル基を表す。)で表されるリチウムアミド類を反応させ、さらにトリメチルシリルクロライド、 t -ブチルジメチルシリルクロライドなどの一般式 $XS i R^a R^b R^c$ (R^a 、 R^b 、 R^c は、それぞれ、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、 t -ブチル基などの直鎖または分枝の C_{1-4} アルキル基を表し、Xは塩素原子などのハロゲン原子を表す。)で表されるトリアルキルシリルハライドを加えて、一般式(IV)

【0017】

【化12】

【0019】

【化13】

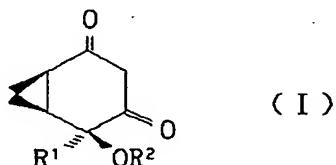


【0020】(式中、Yは塩素、臭素などのハロゲン原子を表す。)で表される1-ハロゲノ-2-ペンテン-4-オンを反応させる工程。

(3) (2)の工程の反応物に塩基を作用させて一般式(I)

【0021】

【化14】



【0022】で表されるビスクロヘプタン-2, 4-ジオン誘導体のシス異性体を立体選択的に製造するものである。

【0023】上記工程(1)において、使用することのできる α -アルコキシ- α -アルキル酢酸エステルとしては、 α -メトキシプロピオン酸メチル、 α -メトキシプロピオン酸エチル、 α -エトキシプロピオン酸メチル、 α -エトキシプロピオン酸エチル、 α -プロポキシプロピオン酸メチル、 α -プロポキシプロピオン酸エチル、 α -イソプロポキシプロピオン酸メチル、 α -イソプロポキシプロピオン酸エチル、 α -ブトキシプロピオン酸メチル、 α -ブトキシプロピオン酸エチルなどを例示することができる。通常、用いられるエステルは、エステルのエステル残基と工程(3)で使用されるアルコキシドのアルコキシ部とが一致するように選択される。

【0024】上記工程(1)において、使用することのできるリチウムアミド類としては、一般式(III)で表される化合物を例示することができる。リチウムアミド類は、一般的にはアルキルリチウムとアミン類とから製造されるが、反応に使用する直前に調製する場合、すでに調製されたものを使用する場合がある。より好ましいリチウムアミド類として、リチウムジイソプロピルアミド(例えば、*n*-ブチルリチウムとジイソプロピルアミンから得られる。)やリチウムビス(トリメチルシリル)アミドなどを例示することができる。

【0025】また、この工程において、リチウムアミド類の使用量は、通常、 α -アルコキシ- α -アルキル酢酸エステル1.0モルに対し、1.0~2.0モルが好ましい。

【0026】上記工程(1)において、使用することのできる反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン、キシレンなどの炭化水素類を例示することができる。反応は、-78℃から室温の範囲で円滑に進行する。

【0027】上記工程(2)において、使用することの

できるルイス酸としては、四塩化チタン、塩化第2鉄、塩化第2スズ、塩化アルミニウム、塩化亜鉛等を例示することができる。

【0028】また、この工程において、使用されるルイス酸および反応させる1-ハロゲノ-2-ペンテン-4-オン(V)の使用量は、通常、 α -アルコキシ- α -アルキル酢酸エステル1.0モルに対し、それぞれ0.1~3.0モル、および0.5モル~2.0モルが好ましい。

【0029】上記工程(2)において、使用することのできる反応溶媒としては、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、トルエン、キシレンなどの炭化水素類を例示することができる。反応は、-78℃から用いる溶媒の沸点の温度範囲で行うことができる。

【0030】上記工程(3)において、使用することのできる塩基としては、ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウムメチラート、カリウムエチラート、カリウム *t*-ブチラート、マグネシウムメチラート、マグネシウムエチラートなどのアルカリ金属アルコキシドやアルカリ土類金属アルコキシドを例示することができる。

【0031】上記工程(3)において、使用することのできる反応溶媒としては、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、ジエチルエーテル、テトラヒドロフランなどのエーテル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類やDMFなどのアミド類が挙げられる。

【0032】また、この工程において、使用される塩基の使用量は、通常、工程(2)の生成物1.0モルに対し、2.0~4.0モルであり、反応は、-78℃から用いる溶媒の沸点の温度範囲で行うことができる。

【0033】上記各工程とも反応終了後は通常の合成化学的手法による後処理操作により、分離・精製を行い目的物を得ることができる。また、反応生成物の同定は、NMR、MASSおよびIRスペクトルの測定により行った。なお、本明細書において示されるビスクロヘプタンジオン誘導体の化学構造式は、シクロプロピル環と5位置換基との相対的配置を便宜上表したものであり、絶対配置を表すものではない。また、原料化合物、製造中間体および本発明化合物には、光学活性化合物、立体異性体および互変異性体も存在し得る。かかる化合物はすべて本発明の範囲に含まれる。

【0034】

【実施例】次に、実施例により本発明をさらに詳細に説明する。

(実施例1) メトキシケテンメチルトリメチルシリルアセタールの製造

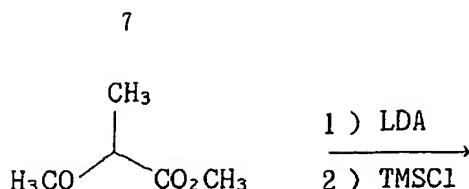
20

30

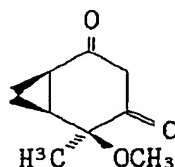
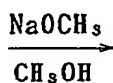
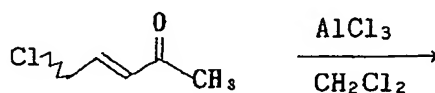
40

50

【0035】



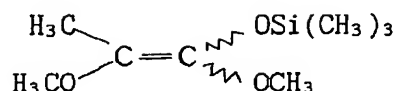
【0036】無水ジエチルエーテル300mlにジイソプロピルアミン42ml (0.54mol)を加え、-70℃に冷却し、n-ブチルリチウム1.6Mヘキサン溶液を325ml (0.52mol)を加え、30分間攪拌し、リチウムジイソプロピルアミドを調製した。得られたリチウムジイソプロピルアミド溶液(LDA)中に、2-メトキシプロピオン酸メチル59g (0.5mol)をゆっくりと滴下し、30分間攪拌した。さらに、トリメチルシリルクロリド(TMSCl)82.5ml (0.89mol)をゆっくり滴下し、滴下終了後さらに0℃で1時間攪拌した。反応液に水、ついで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を終了させたの



(cis)

【0040】塩化メチレン500mlに無水塩化アルミニウム66.2g (0.5mol)を加え、1-クロロ-2-ペンテン-4-オン53.5g (0.45mol)を加え、10分間加熱還流した。そこへ、(1)で得たメトキシケテンメチルトリメチルシリルアセタール90g (0.47mol)を滴下し、さらに1時間還流したのち、反応液に氷水を加え、塩化メチレンで抽出した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた粗付加生成物にナトリウムメトキシド28%メタノール溶液95g (0.49mol)及びメタノール300mlを加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水及び希塩酸を加えて酸性とし、塩化メチレンで抽出した。水及び飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去して粗環化粗生成物を得た。得られた粗環化生成物にナトリウムメトキシド28%メタノール溶液173.5g (0.9mol)を

【化15】



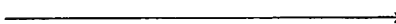
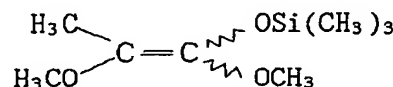
ち、ジエチルエーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、90gの目的物たる油状物質を得た(収率95%)。

【0037】¹H-NMRデータ(CDCl₃, δppm): 3.48 (s, 3H, OCH₃)、3.43 (s, 3H, OCH₃)、1.76 (s, 3H, CH₃)、0.23 (s, 9H, Si(CH₃)₃)

【0038】(2) 5-エトキシ-5-メチルピシクロ[4.1.0]ヘプタン-2,4-ジオン(cis)の製造

【0039】

【化16】



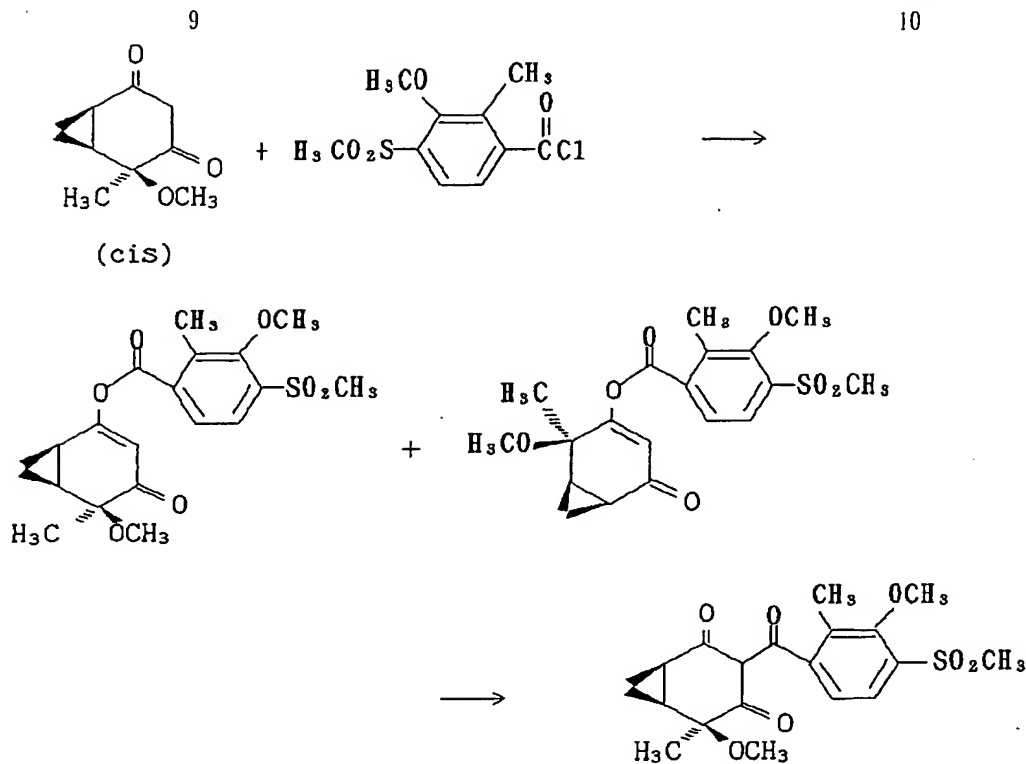
加え、24時間還流した。反応液に水及び希塩酸を加えてpHを1に調整し、塩化メチレンで抽出した。水層に希薄塩酸を加え、pHを3に調整し、塩化メチレンで抽出した。得られた有機層を合わせて水及び飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して28g(収率38%)の白色粉末を得た。融点108-109℃

(¹H-NMR: δppm) 3.45 (s, 3H, OCH₃)、3.19 (m, 2H, CH₂)、2.22 (m, 1H)、1.47 (s, 3H, CH₃)、1.23 (m, 1H)

【0040】(参考例1) 5-メトキシ-3-(4-メチルスホニル-2-ニトロベンゾイル)-5-メチルピシクロ[4.1.0]ヘプタン-2,4-ジオン(cis)の製造

【0041】

【化17】



【0042】5-メトキシ-5-メチルビシクロ[4.1.0]ヘプタン-2,4-ジオン(cis) 2.1g (12.5mmol) を20mlの塩化メチレンに溶解させ、1.4g (13.9mmol)のトリエチルアミンを加え、室温で10分間攪拌した。3-メトキシ-2-メチル-4-メチルスルホニルベンゾイルクロリド 3.28g (12.5mmol)を加え、更に2時間攪拌した。反応液に水及び希塩酸を加え塩化メチレンで抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去し、O-ベンゾイル体の粗生成物を得た。このものはシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ベンゼン:酢酸エチル=4:1の混合溶媒で溶出)で精製し、粘稠な液体2.34gを得た(収率48%)。得られたO-ベンゾイル体2.34g (5.94mmol)をアセトニトリル20mlに溶解させ、トリエチルアミン 0.7g (6.9mmol)とアセトンシアンヒドリ

ン0.1g (1.2mmol)を加えて室温で5時間攪拌した。反応液に水及び希塩酸を加え、酸性にし、塩化メチレンで抽出した。シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=50:1の混合溶媒で溶出)で精製し、標記化合物を白色結晶として1.02g (収率44%)得た。融点165-168℃
このものは優れた除草活性を有し、除草剤として有用である。

【0043】

【発明の効果】以上説明したように、本発明は、除草剤として有用な3-置換ベンゾイル-ビシクロヘプタン-2,4-ジオン誘導体の中間原料であるビシクロヘプタン-2,4-ジオン誘導体のシス異性体のみを立体選択的に製造する方法である。本発明の方法は、工業的に安価な原料のみを使用するものであって極めて経済性に優れている。